



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 A61K 31/42, C07D 261/20		A1	(11) 国際公開番号 WO99/33465
			(43) 国際公開日 1999年7月8日(08.07.99)
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/05757</p> <p>(22) 国際出願日 1998年12月21日(21.12.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/369313 1997年12月26日(26.12.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大日本製薬株式会社 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541-8524 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 増田義信(MASUDA, Yoshinobu)[JP/JP] 〒576-0033 大阪府交野市私市6丁目49番1号 Osaka, (JP) 越智喜昭(OCHI, Yoshiaki)[JP/JP] 〒669-1547 兵庫県三田市富士が丘4丁目7番地17 Hyogo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 青山 蔦, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP)</p>			<p>(81) 指定国 CA, CN, JP, KR, MX, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: REMEDY FOR NEURODEGENERATIVE DISEASES</p> <p>(54) 発明の名称 神経変性疾患治療薬</p> <p>(57) Abstract A remedy for neurodegenerative diseases containing zonisamide or an alkali metal salt thereof as the active ingredient and usable for preventing and remedying mammalian (including human) neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease, Huntington's disease, choreic syndrome and dystonic syndrome.</p>			

(57)要約

ゾニサミドまたはそのアルカリ金属塩を有効成分とする神経変性疾患治療薬を提供するものである。本薬は、パーキンソン病、ハンチントン病、舞蹈病症候群、ジストニア症候群等の哺乳動物(ヒトを含む)の神経変性疾患の予防並びに治療に使用することができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL シエラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スウェーデン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB ベルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴー
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドバ	TJ タジキスタン
BF ブルガリア	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサオ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	共和国	TT トリニダッド・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	ML マリ	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MR モーリタニア	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	MX メキシコ	VN ヴィエトナム
CH スイス	IN インド	NE ニジェール	YU ユーゴスラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NO ノルウェー	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	NZ ニュージーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PL ポーランド	
CY キプロス	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
CZ チェコ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KR 韓国	RU ロシア	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SD スーダン	
EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン	

明細書

神経変性疾患治療薬

5 技術分野

本発明は、ゾニサミドを有効成分とする神経変性疾患治療薬に関する。

背景技術

ゾニサミド [化学名：3-スルファモイルメチル-1, 2-ベンズイソオキサゾールまたは1, 2-ベンズイソオキサゾール-3-メタンスルホニアミド；例えば Merck Index、第12版、10323(1996)参照] は現在、日本、韓国等において抗てんかん薬として各種のてんかん発作の治療および予防に使用されている。特公昭60-33114号公報、特公昭61-59288号公報および米国特許第4,172,896号明細書は、ゾニサミドの製造法および抗てんかん薬としての有用性を開示している。また、特公平7-84384号公報および米国特許第5,128,354号明細書は、ゾニサミドの虚血性脳障害治療薬としての有用性を開示している。

高齢化社会の到来とともに、パーキンソン病等の神経変性疾患で苦しむ患者数が増加してきている。パーキンソン病は協調性の運動機能が障害される進行性の疾患で、時間の経過とともに患者の動作は緩慢となり、手足の筋肉の固縮やふるえなどの症状を惹起する悲惨な疾患で、その病因は黒質-線状体系のドパミン産生ニューロンの崩壊・脱落による線状体ドパミンの枯渇に起因することが知られている。

一方、C57black系マウスに1-メチル-4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン(以下「MPTP」という)を投与することにより作製される線状体ドパミン枯渇動物は、パーキンソン病動物モデルとしてよく用いられている。Life Sci., 54, 245 (1994)は、抗てんかん薬であるラモトリジン [化学名：3, 5-ジアミノ-6-(2, 3-ジクロロフェニル)-1, 2, 4-トリアジン] よりフェニトイインがMPTPにより惹起されるドパミン枯渇に対し抑制作用を示す一方、カルバマゼピンは抑制作用を示さない、と記載している。しかし、該論文

の実験では、C57black系マウスにMPTP塩酸塩1.5mg/kgが1回皮下注射されているだけで、パーキンソン病動物モデルとしては必ずしも適切なものではない。

現在、パーキンソン病の薬物治療には、ドパミン補充薬(例、レボドパ単剤、レボドパとカルビドパとの合剤または併用)、ドパミン受容体作動薬(例、プロモクリプチニン、テルグリド)、ドパミン遊離促進薬(例、アマンタジン)、抗コリン薬(例、ビペリデン、トリヘキシフェニジル)、B型モノアミンオキシダーゼ阻害薬(例、セレジリン)等が使用されているが、効力や副作用の面で必ずしも満足できるものではなく、有効な新規薬物の出現が期待されている。

本発明者らは、ゾニサミドおよびそのアルカリ金属塩がMPTPにより惹起されるドパミン系神経変性(dopaminergic neurodegeneration)に対し極めて強い抑制作用を示すことを見いだし、本発明を完成した。

発明の開示

本発明は、ゾニサミドまたはそのアルカリ金属塩を有効成分とする神経変性疾患治療薬を提供するものである。

本発明は、別の観点からは、神経変性疾患治療薬の製造のためのゾニサミドまたはそのアルカリ金属塩の使用を提供するものである。

本発明は、更に別の観点からは、ゾニサミドまたはそのアルカリ金属塩の有効量を、予防および/または治療を必要としている哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物(ヒトを含む)の神経変性疾患の予防および/または治療方法を提供するものである。

図面の簡単な説明

第1図は、C57black雄性マウスにMPTP塩酸塩3.0mg/kgを1日1回、腹腔内に8日間反復投与し、MPTP最終投与24時間後に摘出した線状体における各種モノアミン神経伝達物質およびそれらの代謝物含有量を示すグラフである。

第2図は、C57black雄性マウスにおけるMPTPにより惹起されるドパミン系神経変性に対するゾニサミドおよびカルバマゼピンのMPTP最終投与14日後の抑制作用を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

ゾニサミドのアルカリ金属塩の具体例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、

リチウム塩が挙げられる。ソニサミドは、例えば特公昭60-33114号公報、特公昭61-59288号公報および米国特許第4,172,896号明細書に記載の方法に従って製造することができる。

以下に、ソニサミドおよび公知の抗てんかん薬についての薬理試験の結果を示し、ソニサミドの神経変性疾患治療薬としての有用性を説明する。対照薬として薬理試験に用いた抗てんかん薬は次の通りである。

カルバマゼピン [例えば Merck Index、第12版、1826(1996)参照]、フェニトイン [例えば Merck Index、第12版、7475(1996)参照]、ラモトリジン [例えば Merck Index、第12版、5367(1996)参照]、フェノバルビタール [例えば Merck Index、第12版、7386(1996)参照]、エトスクシミド [例えば Merck Index、第12版、3794(1996)参照]、バルプロ酸ナトリウム [例えば Merck Index、第12版、10049(1996)参照]、ジアゼパム [例えば Merck Index、第12版、3042(1996)参照]、およびアセタゾラミド [例えば Merck Index、第12版、50(1996)参照]。

各試験において、線状体中のモノアミン神経伝達物質およびそれらの代謝物含有量は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法により測定した。HPLC法は、ポンプ(L-6000、日立製作所製、日本)、オートインジェクター、カラム [Cosmosil 5C18-A(ナカライトスク、日本)、 $4.6\phi \times 250\text{mm}$] および電気化学検出器(ECD-100、エイコム製、日本)からなるシステムを用い、以下の条件で行った。

移動相：

0.05Mクエン酸(0.075M過塩素酸ナトリウム含有)：アセトニトリル緩衝液(92.5:7.5; pH 4.3)
該緩衝液は0.022%オクタンスルホン酸ナトリウムと0.0015% EDTA・2ナトリウム塩を含有。

流速：0.9ml/分

検出器条件：

作用電極	グラファイト電極
参照電極	銀／塩化銀
加電圧	750mV

5 また、統計学的解析はDunnett多重比較テスト(Dunnett's multiple comparison test)により行った。

試験例1 パーキンソン病動物モデルの作製：

実験には生後11週齢のC57black系雄性マウスを用いた。MPTP塩酸塩は生理食塩水に3mg/ml濃度に溶解し、マウス体重10g当たり0.1mlの割合、すなわち30mg/kgの用量で1日1回、腹腔内に8日間反復投与した。MPTP最終投与24時間後に、マウスの頭部にマイクロウェーブ照射を行い、線状体を摘出した。

15 摘出した線状体に、内部標準物質〔5-ヒドロキシトリプトフォール(5-hydroxytryptophol)20ng/ml〕を含む50倍量の0.1N硝酸：アセトン(15:85)を加えてホモジネートにし、冷却遠心分離した後、一定量の上清液を採取し、窒素ガスで蒸発乾固させた。次いで、0.01N酢酸で溶解し、遠心分離により得られた上清液中の各種モノアミン神経伝達物質およびそれらの代謝物含有量を電気化学検出器付きHPLCで測定した。

20 第1図に、MPTP最終投与24時間後の各種神経伝達物質および代謝物の含有量変化を示す。各群の動物数は8匹であり、図中の垂線は標準誤差を表し、**はp<0.01で対照群(生理食塩水投与群)に比べて有意差のあることを示す。

25 第1図から明らかなように、MPTPはドバミン(DA)並びにその代謝物であるホモバニリン酸(HVA)および3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸(DOPA C)の含有量を有意に減少させたが、ノルアドレナリン(NA)やセロトニン(5HT)並びにその代謝物である3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルエチレンリコール(MOPPEG)や5-ヒドロキシインドール酢酸(5HIAA)の含有量には影響を与えることなく、ドバミン系神経選択性を示した。

また、MPTPにより惹起される線状体中のドバミンおよびその代謝物含有量の減少は、試験例2の結果を示す第2図から明らかなように、14日後において

も観察されることから、この変化は不可逆性の変化であり、このドパミン枯渇マウスがパーキンソン病動物モデルとして極めて適切であることが示唆された。

試験例2 MPTPにより惹起されるドパミン系神経変性に対する抑制作用：

生後 11 週齢のC57black系雄性マウスに、試験例1と同様にして、MPTP塩酸塩 30 mg/kgを1日1回、腹腔内に8日間反復投与した。試験薬物の各種てんかん薬は0.5%トラガント水溶液に懸濁し、マウス体重10g当たり0.1mlの割合で、MPTP投与の30分前に8日間経口投与した。MPTP最終投与24時間後に、またゾニサミドまたはカルバマゼピンについてはさらに14日後にも、マウスの頭部にマイクロウェーブ照射を行い、線状体を摘出し、試験例1と同様にして、線状体中のドパミンおよびその代謝物含有量を測定した。なお、試験する各種てんかん薬中、ゾニサミド(ZNS)とカルバマゼピン(CBZ)、ならびにフェニトイントン(PHT)、ラモトリジン(LTG)、フェノバルビタール(PB)、エトスクシミド(ESM)、バルプロ酸ナトリウム(VPA)、ジアゼパム(DZP)およびアセタゾラミド(AZA)とは、それぞれ別の日に試験した。各種てんかん薬の1回当たりの投与量は次の通りである。なお、投与量の後のカッコ内の数値は、マウスにおける抗けいれん作用発現用量に対する比を表す。抗けいれん作用発現用量は、ラモトリジンおよびジアゼパムについては、*Epilepsia*, 27, 483 (1986)に記載の値を、それら以外の薬物については*Arzneim. Forsch. (Drug Res.)*, 30, 477 (1980)に記載の値を採用した。

ゾニサミド(ZNS) :	10、30、100 mg/kg(それぞれ約0.5倍、約1.5倍、約5.1倍)、
カルバマゼピン(CBZ) :	20、60 mg/kg(それぞれ約1.5倍、約4.5倍)
フェニトイントン(PHT) :	30 mg/kg(約3.8倍)、
ラモトリジン(LTG) :	30 mg/kg(約11.5倍)、
フェノバルビタール(PB) :	40 mg/kg(約3.4倍)、
エトスクシミド(ESM) :	600 mg/kg(約2.2倍)、
バルプロ酸ナトリウム(VPA) :	800 mg/kg(約2.5倍)、
ジアゼパム(DZP) :	5 mg/kg(約4.2倍)、および

アセタゾラミド(AZA) : 100 mg/kg(約3.8倍)。

表1に、MPTP最終投与24時間後におけるドパミン系神経変性に対する各種抗てんかん薬の抑制作用を、線状体中のドパミン含有量、その代謝物である3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸(DOPAC)含有量および抑制率の観点から示す。

5 抑制率は、正常動物群の値、溶媒投与群の値および試験薬投与群の値から求めた。

表中の数値は平均値±標準誤差を表し、*は $p < 0.05$ で、**は $p < 0.01$ で溶媒投与群に比べて有意差のあることを示す。

また、MPTP最終投与14日後におけるドパミン系神経変性に対するゾニサミドおよびカルバマゼピン(各群5~6匹の動物を使用)の抑制作用を第2図に示す。図中の垂線は標準誤差を示し、*は $p < 0.05$ で、**は $p < 0.01$ で溶媒投与群に比べて有意差のあることを示す。

表1 : MPTPにより惹起されるドパミン系神経変性に対する抑制作用

試験薬	投与量 (mg/kg, po)	動物数 (匹)	DA (ng/g組織)	抑制率 (%)	DOPAC (ng/g組織)	抑制率 (%)
正常動物群	—	8	8598±560**	—	421±19**	—
溶媒投与群	—	8	2366±141	—	136±6	—
ZNS	10	9	3797±201*	22.3	221±11*	29.8
	30	6	7373±685**	80.3	370±27**	82.1
	100	8	8434±336**	97.2	447±24**	109.1
正常動物群	—	6	6558±743**	—	416±56**	—
溶媒動物群	—	5	1932±355	—	138±27	—
CBZ	20	4	3087±453	25.0	251±36	40.6
	60	5	2894±750	20.8	202±52	23.0
正常動物群	—	5	7485±705**	—	543±22**	—
溶媒投与群	—	5	2029±353	—	133±19	—
PHT	30	6	4073±454*	37.4	257±30*	30.2
LTG	30	6	4844±676**	51.6	273±31**	34.1
PB	40	6	3310±544	23.5	200±32	16.3
ESM	600	4	1008±182	-18.7	80±10	-12.9
VPA	800	4	2984±468	17.5	187±29	13.2
DZP	5	4	3356±451	24.3	208±28	18.3
AZA	100	6	1803±428	-4.1	138±23	1.2

表1および第2図から明らかのように、本発明のゾニサミド(ZNS)は、MPTPにより惹起される線状体中のドパミン(DA)およびその代謝物である3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸(DOPAC)の含有量の減少に対して、24時間群および14日群とともに、抗けいれん作用発現用量の約0.5倍量に相当する10

mg/kgの用量から用量依存性の抑制作用を示した。特に投与量30mg/kg(抗けいれん作用発現用量の約1.5倍量)で、ドパミンおよびDOPACのいずれの含有量の減少に対しても極めて高い抑制率を示し、100mg/kg(抗けいれん作用発現用量の約5.1倍量)では、ほぼ100%の抑制率を示した。

一方、カルバマゼピン(CBZ)は表1および第2図から明らかなように、MPTPにより惹起される線状体中のドパミンおよびDOPACの含有量の減少に対して、24時間群および14日群ともに有意な抑制作用を示さなかった。また、他の抗てんかん薬のうち、ラモトリジン(LTG)およびフェニトイン(PHT)以外の抗てんかん薬は、抗けいれん作用発現用量の2倍以上の用量においても線状体におけるドパミンおよびDOPACの含有量の減少を抑制することができなかった。フェニトイン30mg/kg(抗けいれん作用発現用量の約3.8倍量)はドパミンおよびDOPACの含有量の減少を有意に抑制したが、その抑制率はそれぞれ37.4%および30.2%にすぎなかった。ラモトリジン30mg/kg(抗けいれん作用発現用量の約11.5倍量)は、フェニトインよりも強くドパミンおよびDOPACの含有量の減少を抑制したが、その抑制率はそれぞれ51.6%および34.1%にすぎず、ゾニサミド30mg/kg(抗けいれん作用発現用量の約1.5倍量)の抑制率80.3%および82.1%よりも遙かに弱いものであった。

上記試験結果から明らかなように、ゾニサミドおよびそのアルカリ金属塩は、抗けいれん作用発現用量で、MPTPにより惹起されるドパミン系神経変性に対して極めて強い抑制作用を示し、かつ毒性も弱いので、神経変性疾患治療薬として原発性あるいは続発性パーキンソン病、ハンチントン病、舞蹈病症候群、ジストニア症候群等の哺乳動物(ヒトを含む)の各種神経変性疾患の予防および治療に使用することができる。その投与経路としては、経口投与、非経口投与あるいは直腸内投与のいずれでもよい。ゾニサミドまたはそのアルカリ金属塩の投与量は、投与経路、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢等により異なるが、通常1~50mg/kg/日、好ましくは2~20mg/kg/日であり、1回または数回に分けて投与することができる。

ゾニサミドおよびそのアルカリ金属塩は、そのまま、あるいは医薬用担体と混合して調製した医薬組成物の形で神経変性疾患治療薬として適用される。医薬組

成物の具体例としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、注射剤、坐剤等が挙げられる。これらの医薬組成物は常法に従って調製される。抗てんかん薬として販売されている錠剤、散剤等を神経変性疾患治療薬として適用することもできる。

5 医薬用担体としては、医薬分野において常用され、かつゾニサミドまたはそのアルカリ金属塩と反応しない物質が用いられる。錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤製造に用いられる医薬用担体の具体例としては、乳糖、トウモロコシデンプン、白糖、マンニトール、硫酸カルシウム、結晶セルロースのような賦形剤、カルメロースナトリウム、変性デンプン、カルメロースカルシウムのような崩壊剤、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンのような結合剤、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油のような滑沢剤が挙げられる。錠剤は、カルナウバロウ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、ヒドロキシプロピルメチルフタレート、セルロースアセテートフタレート、白糖、酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、リン酸カルシウムのようなコーティング剤を用い、周知の方法でコーティングしてもよい。

10 シロップ剤製造に用いられる担体の具体例としては、白糖、ブドウ糖、果糖のような甘味剤、アラビアゴム、トラガント、カルメロースナトリウム、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、結晶セルロース、ピーガムのような懸濁化剤、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80のような分散剤が挙げられる。シロップ剤製造にあたっては、必要に応じて矯味剤、芳香剤、保存剤等を添加することができる。また、用時溶解または懸濁するドライシロップの形であってもよい。

15 坐剤の基剤の具体例としては、カカオ脂、飽和脂肪酸グリセリンエステル、グリセロゼラチン、マクロゴールが挙げられる。坐剤製造にあたっては、必要に応じて界面活性剤、保存剤等を添加することができる。

20 注射剤は、通常、ゾニサミドのアルカリ金属塩を注射用蒸留水に溶解して調製するが、必要に応じて溶解補助剤、緩衝剤、pH調整剤、等張化剤、無痛化剤、保存剤等を添加することができる。

これらの医薬組成物は、通常、活性成分としてゾニサミドまたはそのアルカリ金属塩を0.5%以上(重量%、以下同じ)、好ましくは10~70%の割合で含有することができる。これらの医薬組成物はまた、以下に述べる治療上有効な他の物質を含有していてもよい。

5 本発明の神経変性疾患治療薬は、ドパミン補充薬(例、レボドパ単剤、レボドパとカルビドバとの合剤または併用)、ドパミン受容体作動薬(例、プロモクリプチン、テルグリド)、ドパミン遊離促進薬(例、アマンタジン)、抗コリン薬(例、ビペリデン、トリヘキシフェニジル)、B型モノアミンオキシダーゼ阻害薬(例、セレジリン)等の他の医薬とともに適用することもできる。

10 本発明の神経変性疾患治療薬のための医薬組成物の製造具体例を以下に示す。

製造例1 錠剤

ゾニサミド	100 g
乳糖	35 g
トウモロコシデンプン	17 g
結晶セルロース	40 g
ヒドロキシプロピルセルロース	6 g
軽質無水ケイ酸	1 g
ステアリン酸マグネシウム	1 g
合計	200 g

20 上記成分のうちゾニサミド、乳糖、トウモロコシデンプンおよび結晶セルロースを混和し、水に溶解したヒドロキシプロピルセルロースを加えて練合したのち乾燥して顆粒状とする。これにステアリン酸マグネシウムおよび軽質無水ケイ酸を添加し、圧縮成形して1錠200mgの錠芯1000錠を調製する。次いで、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、酸化チタン、タルクおよび軽質無水ケイ酸を用い、常法に従って剤皮を施しフィルムコーティング錠とする。

製造例2 20%散剤

ゾニサミド	200 g
乳糖	719 g
ヒドロキシプロピルセルロース	20 g

軽質無水ケイ酸

1 g

合計

940 g

高速攪拌造粒機を用いて上記各成分を混和したところにエチルセルロース40 gおよびヒドロキシプロピルセルロース20 gを含むエタノール溶液200 gをスプレーし造粒後、乾燥・整粒を行って20%散剤とする。

産業上の利用可能性

以上のように、ゾニサミドおよびそのアルカリ金属塩は、抗けいれん作用発現用量でドパミン系神経変性に対して強い抑制作用を示すので、神経変性疾患治療薬として、パーキンソン病、ハンチントン病、舞蹈病症候群、ジストニア症候群等の哺乳動物(ヒトを含む)の各種神経変性疾患の予防並びに治療に有用である。

5

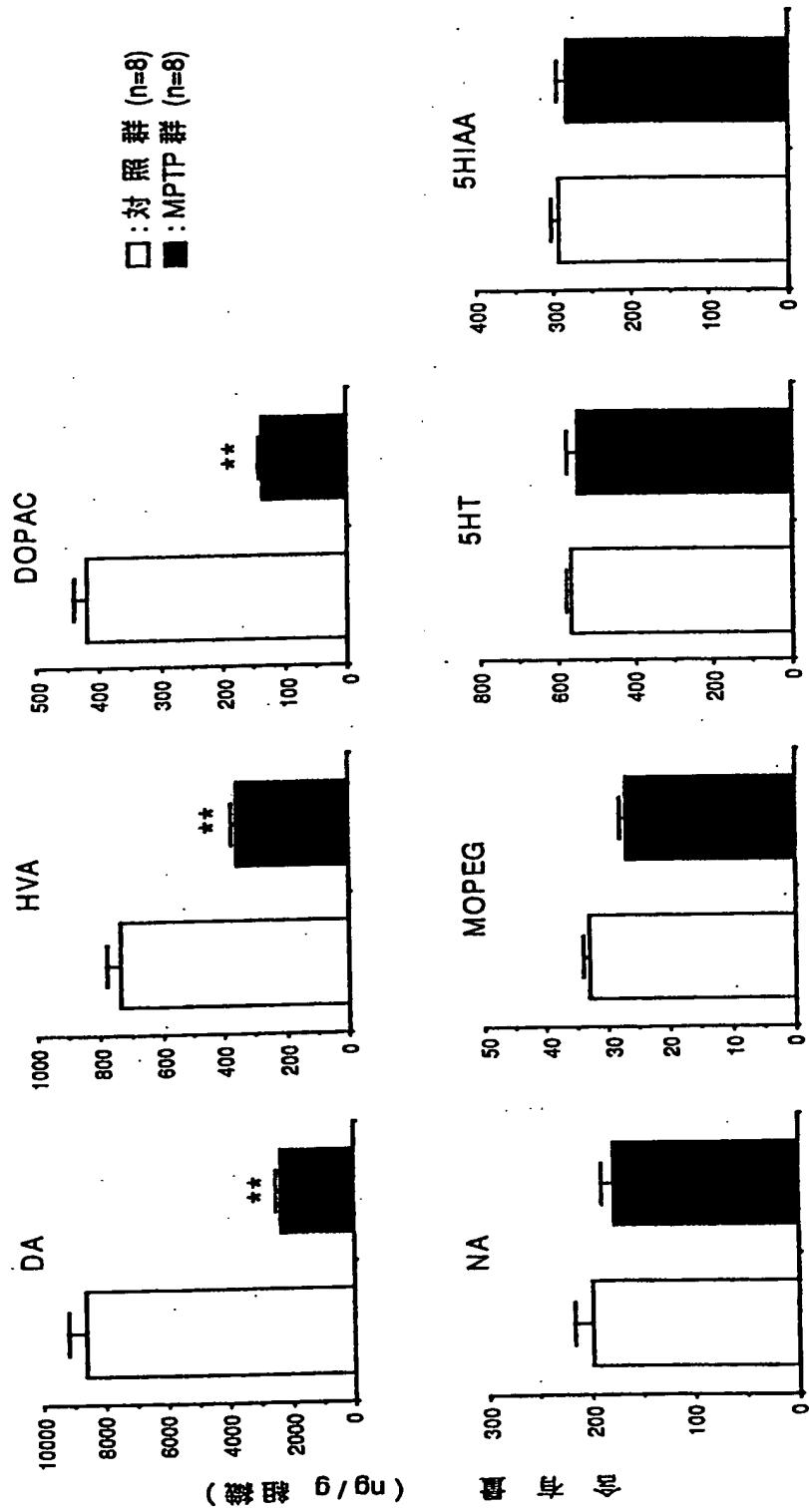
10

請 求 の 範 囲

1. ゾニサミドまたはそのアルカリ金属塩を有効成分とする神経変性疾患治療薬。
- 5 2. 有効成分がゾニサミドである請求の範囲第1項記載の治療薬。
3. 神経変性疾患がパーキンソン病である請求の範囲第1項または第2項記載の治療薬。
- 10 4. 神経変性疾患治療薬の製造のためのゾニサミドまたはそのアルカリ金属塩の使用。
5. 神経変性疾患治療薬の製造のためのゾニサミドの使用。
6. 神経変性疾患がパーキンソン病である請求の範囲第4項または第5項記載の使用。
- 15 7. ゾニサミドまたはそのアルカリ金属塩の有効量を、予防および／または治療を必要としている哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物の神経変性疾患の予防および／または治療方法。
8. ゾニサミドの有効量を、予防および／または治療を必要としている哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物の神経変性疾患の予防および／または治療方法。
- 20 9. 神経変性疾患がパーキンソン病である請求の範囲第7項または第8項記載の予防および／または治療方法。
10. 1日当たりの投与量が哺乳動物の体重1kgにつき1～50mgの範囲である請求の範囲第7項～第9項のいずれか1項に記載の予防および／または治療方法。
- 25 11. 1日当たりの投与量が哺乳動物の体重1kgにつき2～20mgの範囲である請求の範囲第10項記載の予防および／または治療方法。
12. 哺乳動物がヒトである請求の範囲第7項～第11項のいずれか1項に記載の予防および／または治療方法。

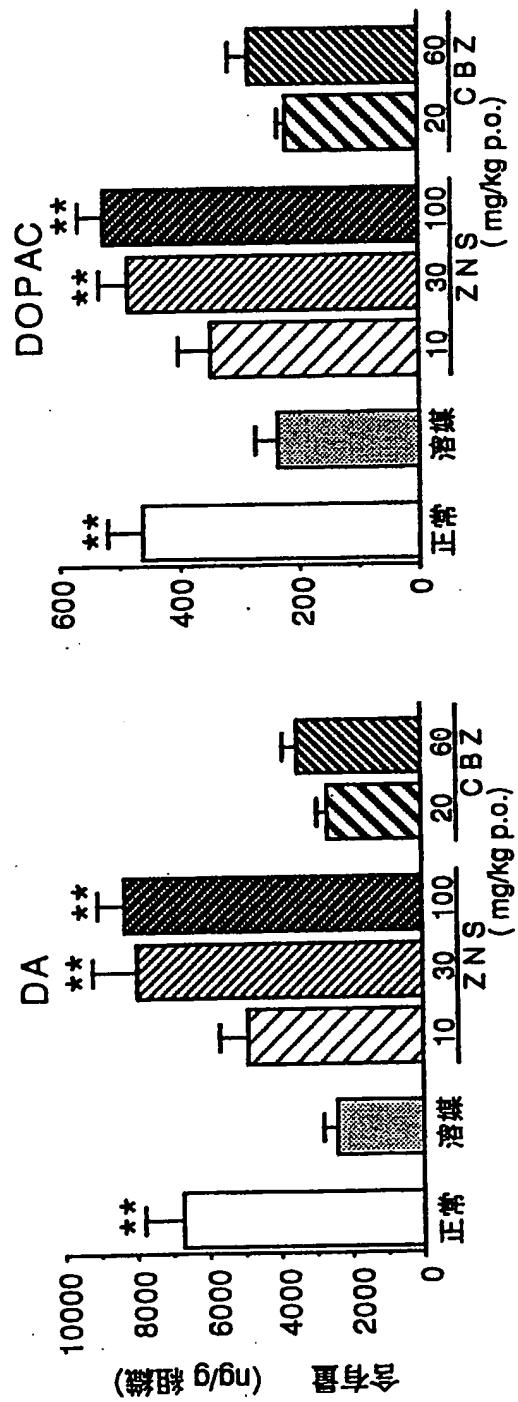
1/2

第1図



2/2

第2図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05757

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ A61K31/42, C07D261/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61K31/42, C07D261/20

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	OKADA, M., "Effects of carbamazepine and zonisamide on dopaminergic system in rat striatum and hippocampus" Jpn. J. Psychopharmacol., 1994, Vol. 14, p.337-354 Refer to Fig. 9 & Chemical Abstracts, 1995, Vol. 122, p.79, Abstract No. 178174k	1-6

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"	document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search
8 March, 1999 (08. 03. 99)

Date of mailing of the international search report
16 March, 1999 (16. 03. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05757

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 7-12

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 7 to 12 pertain to methods for prophylaxis or treatment of the human body and thus relates to subject matters which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2) (a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT,

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP98/05757

Continuation of Box No. I of continuation of first sheet (1)

to search.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
Int. C1° A61K31/42, C07D261/20

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））
Int. C1° A61K31/42, C07D261/20

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	OKADA, M., 'Effects of carbamazepine and zonisamide on dopaminergic system in rat striatum and hippocampus' Jpn. J. Psychopharmacol., 1994, Vol. 14, p. 337-354 Fig. 9 参照 & Chemical Abstracts, 1995, Vol. 122, p. 79, Abstract No. 178174k	1-6

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.03.99

国際調査報告の発送日

16.03.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

森井 隆信

印

アシ

アシ

アシ

4C

印

アシ

アシ

9639

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 7-12 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 7-12 は、人間の予防または処置方法に関するものであって、PCT 17条(2)(a)(i) 及び PCT 規則 39.1(iii) の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。